



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 489 064 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
22.12.2004 Patentblatt 2004/52

(51) Int Cl.7: **C07C 45/36**, C07C 49/80,
C07C 49/84

(21) Anmeldenummer: **04013211.0**

(22) Anmeldetag: **04.06.2004**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL HR LT LV MK

(71) Anmelder: **Bayer Chemicals AG**
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• **Marhold, Albrecht, Dr.**
51373 Leverkusen (DE)
• **Joschek, Jens Peter, Dr.**
51061 Köln (DE)

(30) Priorität: **16.06.2003 DE 10326917**

(54) **Herstellung von fluorhaltigen Acetophenonen**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von fluorhaltigen Acetophenonen aus fluorhaltigen Arylverbindungen in Gegenwart von N-Hydroxyphthalimid.

EP 1 489 064 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von fluorhaltigen Acetophenonen aus fluorhaltigen Arylverbindungen in Gegenwart von N-Hydroxyphthalimiden.

5 **[0002]** Fluorhaltige Acetophenone wie insbesondere 3-Trifluormethylacetophenon sind wertvolle Zwischenverbindungen für die Synthese von Agro- oder Pharmawirkstoffen (siehe auch EP-A 460 575).

[0003] Die Herstellung von acylierten Aromaten erfolgt üblicherweise durch direkte Acylierung von Aromaten in Gegenwart von Lewissäuren, kann aber beispielsweise auch durch Oxidation von alpha-Hydroxyalkylaromaten oder Isoalkylaromaten mit N-Hydroxyphthalimid erfolgen (siehe auch EP-A 796 835; Y. Ishii et al., Catalysis Surveys from Japan, 1999, 3, 27-35; Y. Ishii et al., Adv. Synth. Cat., 2001, 5, 393-427). Nachteilig an den Verfahren ist, dass sie auf elektronenreiche Aromaten beschränkt sind und letztere Methode üblicherweise wenig selektiv verläuft. Für fluorhaltige und andere elektronenarme Aromaten erfolgt die Synthese in der Regel über die Schritte Nitrierung, Reduktion des Nitroaromaten zum entsprechenden Anilin und Diazotierung mit Aldoxim zum entsprechenden Acetophenon. Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass es über mehrere Stufen verläuft und somit hohen apparativen Aufwand erfordert und weiterhin die Gesamtausbeute nur mäßig ist.

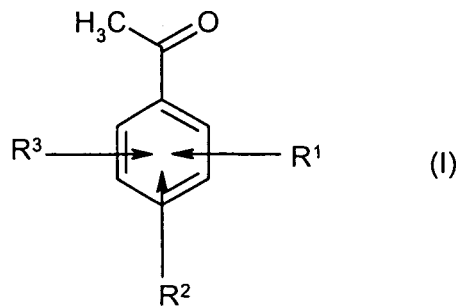
[0004] Es bestand daher das Bedürfnis, ausgehend von einfach verfügbaren Edukten ein effizientes Verfahren zur Herstellung von fluorhaltigen Acetophenonen bereitzustellen.

[0005] Überraschend wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gefunden,

20

25

30



in der

35

R¹ für C₁-C₁₂-Perfluoralkyl oder C₁-C₁₂-Perfluoralkoxy

R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Cyano oder COOR⁴ steht, wobei R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht und

40

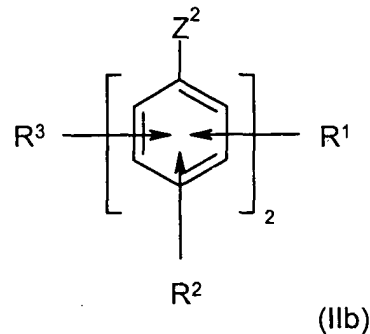
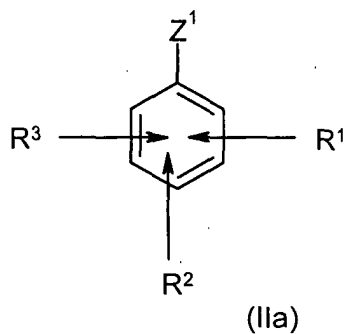
R³ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht, oder

zwei der Reste R¹, R² und R³ zusammen für Difluormethylenedioxy, Tetrafluorethylen-1,2-dioxy, 2-Oxy-tetrafluorethyl oder (Oxydifluormethoxy)difluormethyl stehen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der Formel (IIa) oder (IIb)

45

50

55



in der

R¹, R² und R³ die vorstehend genannte Bedeutung besitzen und

5 Z¹ für Isopropyl, Propenyl, 2-Hydroxy-2-propyl, 2-Hydroperoxy-2-propyl oder 1-Methyloxiranyl und

Z² für O,O-Bis-(2-oxydiisopropyl) steht

- in Gegenwart von 0,1 bis 30 mol-% eines N-Hydroxyphthalimids
- in Gegenwart eines Oxidationsmittels

umgesetzt werden.

15 **[0006]** Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restdefinitionen, Parameter und Erläuterungen untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

[0007] Alkyl beziehungsweise Alkoxy steht jeweils unabhängig für einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl- beziehungsweise Alkoxy-Rest. Gleiches gilt für den nichtaromatischen Teil eines Arylalkyl-Restes.

20 **[0008]** C₁-C₄-Alkyl steht beispielsweise für Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

[0009] C₁-C₄-Alkoxy steht beispielsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy und tert.-Butoxy.

[0010] **Perfluoralkyl** bzw. **Perfluoralkoxy** steht jeweils für einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, bzw. Alkoxy-Rest, der vollständig durch Fluoratome substituiert ist.

25 **[0011]** Beispielsweise steht C₁-C₁₂-Fluoralkyl für Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl, Nonafluorbutyl, Perfluoroctyl und Perfluordodecyl.

[0012] Beispielsweise steht C₁-C₁₂-Fluoralkoxy für Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, Heptafluorisopropoxy und Nonafluorbutoxy.

30 **[0013]** Im Folgenden werden die bevorzugten Substitutionsmuster für Verbindungen der Formeln (I) und (IIa,b) definiert:

R¹ steht bevorzugt für C₁-C₄-Perfluoralkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkoxy, besonders bevorzugt für Trifluormethyl oder Trifluormethoxy.

35 R² steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Nitro, Cyano oder COOH, besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder Fluor.

R³ steht bevorzugt für Wasserstoff oder Fluor, besonders bevorzugt für Wasserstoff.

40 **[0014]** Weiterhin sind Verbindungen bevorzugt, in denen zwei der Reste R¹, R² und R³ zusammen für Difluormethylenedioxy oder Tetrafluorethylen-1,2-dioxy stehen.

[0015] Bevorzugte Verbindungen sind weiterhin solche, die der Formel (IIa) gehorchen und in denen Z¹ für Isopropyl und Propenyl steht, wobei Isopropyl noch weiter bevorzugt ist.

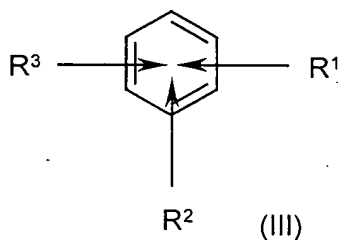
[0016] Als besonders bevorzugte Einzelverbindungen der Formel (IIa) seien genannt:

45 **[0017]** 3-Trifluormethyl-isopropylbenzol, 4-Trifluormethyl-isopropylbenzol, 5-Isopropyl-2,2-difluorbenzodioxol, 4-Chlor-3-trifluormethyl-isopropylbenzol, 4-Chlor-2-trifluormethyl-isopropylbenzol, 4-Trifluormethoxy-isopropylbenzol.

[0018] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind:

[0019] 3-Trifluormethyl-isopropylbenzol, 4-Trifluormethyl-isopropylbenzol und 5-Isopropyl-2,2-difluorbenzodioxol.

50 **[0020]** Werden als Verbindungen der Formel (IIa) solche eingesetzt, in denen Z¹ für Isopropyl steht werden diese vorzugsweise hergestellt durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (III)

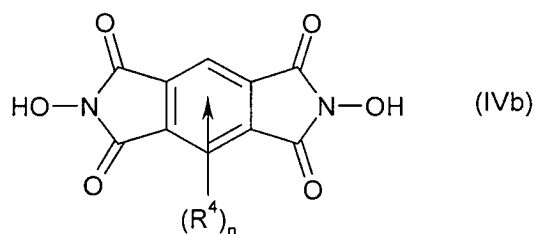
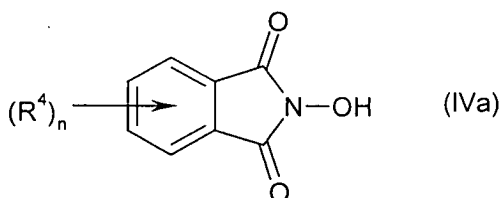


10 in der

R^1 , R^2 und R^3 die vorstehend genannte Bedeutung besitzen mit Propen oder Isopropylchlorid, vorzugsweise mit Propen, in Gegenwart von Fluorwasserstoff, vorzugsweise in Fluorwasserstoff.

15 **[0021]** Bei dieser Reaktionsführung können verschiedene Isomere auftreten, die destillativ getrennt werden können und wobei das Fehlisomer vorteilhafterweise zur Reisolierung in die Reaktion zurückgeführt werden kann.

[0022] Bevorzugte N-Hydroxyphthalimide sind solche der Formeln (IVa) und (IVb)



30 in denen die Reste R^4 jeweils unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano oder Nitro stehen, und

n für null, eins, zwei, drei oder vier steht.

35 **[0023]** Besonders bevorzugt sind N-Hydroxyphthalimide der Formel (IVa), ganz besonders bevorzugt ist N-Hydroxyphthalimid.

[0024] Gegebenenfalls kann die erfindungsgemäße Umsetzung von Verbindungen der Formeln (IIa) und (IIb) zu Verbindungen der Formel (I) weiterhin

40 • in Gegenwart von Übergangsmetallen oder Übergangsmetallverbindungen

durchgeführt werden.

[0025] Geeignete Übergangsmetalle oder Übergangsmetallverbindungen sind beispielsweise Kobalt, Mangan, Eisen, Kupfer, Rhodium, Osmium, Ruthenium oder deren Verbindungen.

45 **[0026]** Bevorzugte Übergangsmetalle sind Kobalt, Mangan, Rhodium und Ruthenium als Co-Katalysator für N-Hydroxyphthalimide.

[0027] Gegebenenfalls kann die erfindungsgemäße Umsetzung von Verbindungen der Formeln (IIa) und (IIb) zu Verbindungen der Formel (I) weiterhin

50 • in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels

durchgeführt werden.

[0028] Bevorzugt sind solche organischen Lösungsmittel die gegen Sauerstoff unter den Reaktionsbedingungen zumindest weitestgehend inert sind und sowohl das Substrat als auch die N-Hydroxyphthalimide bei Raumtemperatur zumindest merklich lösen können. Merklich heißt dabei, dass bei Reaktionstemperatur Lösungen erhalten werden, die mindestens 0,1 molar, vorzugsweise mindestens 0,5 molar an der jeweiligen Komponente sind.

55 **[0029]** Solche Lösungsmittel sind beispielsweise: Acetonitril, Benzotrinitril, Polyglycol oder fluorierte Lösungsmittel wie z.B. $N(C_2F_5)_3$, 3,5-Bis(trifluormethyl)trifluormethoxybenzol oder teil- oder perfluorierte Alkyltetrahydrofurane.

[0030] Als Oxidationsmittel können Sauerstoff enthaltende Gase wie insbesondere Sauerstoff selbst, Luft, N₂O oder deren Mischungen eingesetzt werden, wobei Sauerstoff bevorzugt ist.

[0031] Der Reaktionsdruck kann beispielsweise bei 0,2 bis 100 bar betragen, bevorzugt 1 bis 20 bar.

[0032] Die Reaktionstemperatur kann zum Beispiel 20°C bis 160°C, bevorzugt 40 bis 120°C betragen.

[0033] Die Reaktionsdauer kann beispielsweise 1 bis 72 Stunden betragen, bevorzugt 2 bis 24 Stunden.

[0034] Die Aufarbeitung der Reaktionsmischungen kann in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Destillation erfolgen.

[0035] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden nicht oder teilumgesetzte Edukte ebenso wie gegebenenfalls vorhandene Übergangsmetalle oder Übergangsmetallverbindungen und/oder gegebenenfalls vorhandenes organisches Lösungsmittel wieder in die Reaktion zurückgeführt.

[0036] Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen der Formel (I) eignen sich insbesondere als Zwischenprodukte in einem Verfahren zur Herstellung von Agro- oder Pharmawirkstoffen.

[0037] Auf erfindungsgemäße Weise werden die Verbindungen der Formel (I) ausgehend von einfach verfügbaren oder herstellbaren Verbindungen in guten Ausbeuten erhalten, wobei durch die Rückführung in einzelnen Schritten ökonomisch und ökologisch noch vorteilhaftere Verfahrensführungen erreichbar sind.

Beispiele:

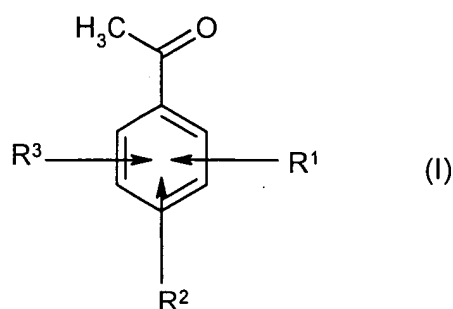
Beispiel 1

Darstellung von 3-Trifluormethylacetophenon aus 3-Trifluormethylisopropylbenzol

[0038] In einem 500 ml Kolben werden 2,57 g N-Hydroxyphthalimid zusammen mit 15,0 g 3-Isopropylbenzotrifluorid in Benzonitril gelöst und die Reaktionsmischung anschließend entgast. Die Lösung wird mit Sauerstoff gesättigt und auf 100°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird 20 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Eis gegeben, über einen Faltenfilter filtriert und mit MTBE nachwaschen. Das Filtrat wird mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit verd. NaOH gewaschen, getrocknet, einrotiert. (MTBE = Methyl-tertiär-butylether) Ausbeute/Umsatz laut GC: 65%d. Th.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I),



in der

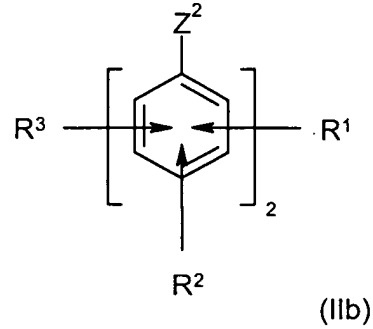
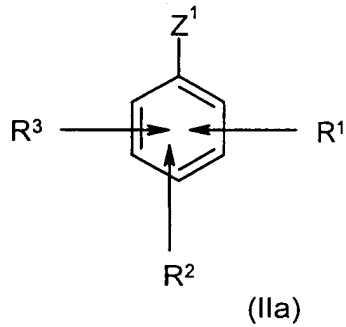
R¹ für C₁-C₂-Perfluoralkyl oder C₁-C₁₂-Perfluoralkoxy

R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Cyano oder COOR⁴ steht, wobei R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht und

R³ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht, oder

zwei der Reste R¹, R² und R³ zusammen für Difluormethylendioxy, Tetrafluorethylen-1,2-dioxy, 2-Oxy-tetrafluorethyl oder (Oxydifluormethoxy)-difluormethyl stehen,

dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (IIa) oder (IIb)



15 in der

R¹, R² und R³ die vorstehend genannte Bedeutung besitzen und

Z¹ für Isopropyl, Propenyl, 2-Hydroxy-2-propyl, 2-Hydroperoxy-2-propyl oder 1-Methyloxiranyl und

Z² für O,O-Bis-(2-oxydiisopropyl) steht

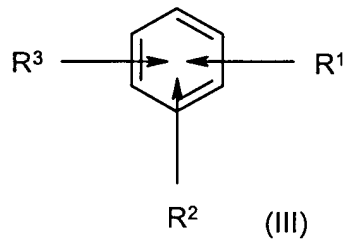
- in Gegenwart von 0,1 bis 30 mol-% eines N-Hydroxyphthalimids
- in Gegenwart eines Oxidationsmittels

25 umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** Verbindungen der Formel (IIa) eingesetzt werden, in denen Z¹ für Isopropyl und Propenyl steht.

3. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** Verbindungen der Formel (IIa) eingesetzt werden, in denen Z¹ für Isopropyl steht.

4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** die eingesetzten Verbindungen durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (III)



45 in der

R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen, mit Propen oder Isopropylchlorid in Gegenwart von Fluorwasserstoff erhalten werden.

5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** Umsetzung von Verbindungen der Formeln (IIa) und (IIb) zu Verbindungen der Formel (I) weiterhin

- in Gegenwart von Übergangsmetallen oder Übergangsmetallverbindungen

55 durchgeführt wird.

6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Oxidationsmittel

EP 1 489 064 A1

Sauerstoff enthaltende Gase eingesetzt werden.

- 5
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** nicht oder teilumgesetzte Edukte ebenso wie gegebenenfalls vorhandene Übergangsmetalle oder Übergangsmetallverbindungen wieder in die Reaktion zurückgeführt werden.
8. Verwendung von Verbindungen, die nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 hergestellt wurden, in einem Verfahren zur Herstellung von Agro- oder Pharmawirkstoffen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 04 01 3211

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A	ISHII, YASUTAKA ET AL: "Alkane Oxidation with Molecular Oxygen Using a New Efficient Catalytic System : N-Hydroxyphthalimide (NHPI) Combined with Co(acac) _n (n = 2 or 3)" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 61(14), 4520-4526 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1996, XP000591064 * Seite 4523, Spalte 1 *	1-3,5,6	C07C45/36 C07C49/80 C07C49/84
A	EP 0 878 234 A (DAICEL CHEM IND) 18. November 1998 (1998-11-18) * Seite 8, Zeile 42; Ansprüche *	1-3,6	
A	ISHII, YASUTAKA ET AL: "Novel Catalysis by N-Hydroxyphthalimide in the Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 60(13), 3934-5 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1995, XP000512054 * Tabelle 1 *	1-3,6	
D,X	EP 0 460 575 A (CIBA GEIGY AG) 11. Dezember 1991 (1991-12-11) * Beispiel 1 *	8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 24. September 2004	Prüfer Bonnevalle, E
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 04 01 3211

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

24-09-2004

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0878234 A	18-11-1998	JP 10309469 A	24-11-1998
		EP 0878234 A2	18-11-1998
		US 6232258 B1	15-05-2001

EP 0460575 A	11-12-1991	CH 689421 A5	15-04-1999
		AT 143003 T	15-10-1996
		AT 182880 T	15-08-1999
		AT 233236 T	15-03-2003
		AU 633735 B2	04-02-1993
		AU 7816791 A	12-12-1991
		BR 9102305 A	14-01-1992
		CA 2043733 A1	06-12-1991
		CS 9101688 A3	15-01-1992
		DE 59108191 D1	24-10-1996
		DE 59109146 D1	09-09-1999
		DE 59109247 D1	03-04-2003
		DK 460575 T3	07-10-1996
		DK 694529 T3	06-03-2000
		DK 893434 T3	26-05-2003
		EP 0460575 A1	11-12-1991
		EP 0703215 A1	27-03-1996
		EP 0694529 A1	31-01-1996
		EP 0893434 A1	27-01-1999
		ES 2091834 T3	16-11-1996
		ES 2137421 T3	16-12-1999
		ES 2192722 T3	16-10-2003
		GR 3021080 T3	31-12-1996
		GR 3031643 T3	29-02-2000
		HK 1005721 A1	22-01-1999
		HU 57541 A2	30-12-1991
		IE 20010092 A1	20-03-2002
		IE 911899 A1	18-12-1991
		IE 970618 A1	23-02-2000
		IL 98341 A	16-10-1996
		JP 3000240 B2	17-01-2000
		JP 4235953 A	25-08-1992
		LU 90620 A9	05-10-2000
LV 10609 A ,B	20-04-1995		
NL 350004 I1	02-09-2002		
NZ 238346 A	24-02-1995		
PL 290533 A1	04-05-1992		
PT 97848 A ,B	31-03-1992		
SG 42939 A1	17-10-1997		
SK 278282 B6	07-08-1996		
RU 2077527 C1	20-04-1997		
US 6407100 B1	18-06-2002		

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 04 01 3211

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

24-09-2004

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0460575 A		US 6355634 B1	12-03-2002
		KR 172948 B1	30-03-1999
		LT 1709 A ,B	25-07-1995
		MX 26077 A	01-10-1993
		ZA 9104221 A	25-03-1992

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82